

**Modellversuche zur Pathogenese
der Thrombose vom Gesichtspunkt der
Thrombozytenadhäsion**

Irmentraut Hubrich

Aus der I. Medizinischen Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. H. Schlegel

BEITRÄGE ZUR PATHOLOGIE DES

VERDAUUNGSSYSTEMS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Erkrankung des Verdauungsorgans
in der Pathologie
verfaßt und einer
Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

Verlegt von
Ernst und Sohn
Leipzig
und Berlin/Am
München

Aus der I. Medizinischen Klinik der Universität München

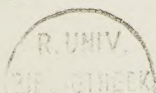
Direktor: Prof. Dr.H. Schwiegl

MODELLVERSUCHE ZUR PATHOGENESE DER

THROMBOSE VOM GESICHTSPUNKT DER THROMBOZYTENADHÄSION

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
in der Zahnheilkunde
verfaßt und einer
Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig- Maximilians - Universität
zu München

vorgelegt von
Irmentraut H u b r i c h
Zahnärztin
aus Brannenburg/Inn
München
1958



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München.

Referent: Priv. Dozent Dr. R. M a r x

Correferent: Prof. Dr.H. S c h w i e g k

Dekan: Prof. Dr. ~~W. Bünger~~ K. Koller

Tag der mündlichen Prüfung: 11.9.1958

2. EINLEITUNG

Die Aufgaben der Thrombozyten untereinander und zu Blut-
fremd-gewordenen Stoffen. Die Thrombozyten sind nach der neu-
sten Erkenntnis des Blutbildes wieder einmal der Throm-
bozyt.

Herrn Professor Dr. H. S c h w i e g k danke ich für
die Übernahme des Referates.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv. Doz. Dr. med.
Rudolf M a r x; er hat mich zu dieser Arbeit veranlaßt,
mich bei der Durchführung der Versuche laufend beraten
und mir viele wertvolle Anregungen und Hinweise gegeben.

Unter normalen Verhältnissen kommt die Gefahr auf
die Thrombozyten abzuheben zu stehen, nämlich wenn
der gleiche elektrische Ladung. Derartige Verhältnisse
sind jedoch die Ursache für die Entstehung von physika-
lischen Reaktionen, die sich geltend machen. Die
Thrombozyten verhalten sich, wie man sich vorstellen
kann, ungleichartig.

Die Eigenschaften, die diesen Thrombozyten geben zu klari-
ren, wird eine quantitative Analyse der Thrombozyten
gemacht. Einige Methoden wurden hierzu in den letzten
Jahren entwickelt. Es wurde immer geringere Mengen
des Blut (Blut, Serum) verwendet, dessen Thrombozyten
vor und nach der Behandlung mit den verschiedenen Oberflä-
chen untersucht und in einer Reihe von Versuchen

Es scheint mir notwendig zu sein, die auf einer
kollektiven Betrachtung von, vor allem, 2. EINLEITUNG
zu sein, durch eine Kapillare, welche aus einem
von der Blut eine kleine Menge von Thrombozyten
und eine kleine Menge von Thrombozyten zu untersuchen

I. EINLEITUNG

Die Adhäsion der Thrombocyten untereinander und an blutfremd gewordenen Gefäßendothelien bildet nach den neuesten Erkenntnissen den Beginn mancher Formen der Thrombose. Die Entstehung des Blutplättchenthrombus ist dabei ein von den Gerinnungsvorgängen unabhängiges Geschehen. Das bewiesen die elektronenmikroskopischen Aufnahmen von JÜRGENS und BRAUNSTEINER, wo die Thrombozyten-Agglutination bzw. Agglomeration auch in Gegenwart von Antikoagulantien auftrat. Aus diesem Grunde kommt der Haftfähigkeit der Thrombozyten eine erhebliche diagnostische Bedeutung zu.

Unter normalen Verhältnissen scheint die Gefäßwand auf die Thrombozyten abstoßend zu wirken, vielleicht wegen der gleichen elektrischen Ladung. Erkrankte Gefäßwände ziehen jedoch die Plättchen durch chemische und physikalische Reize an, wie auch gefäßfremde Oberflächen die Thrombozyten veranlassen, sich zusammenzuballen und an ihnen hängenzubleiben. -

Die Eigenschaft, an fremden Materialien kleben zu bleiben, wird zur quantitativen Adhäsivitätsbestimmung ausgenutzt. Einige Methoden wurden hierzu in den letzten 20 Jahren entwickelt. Es wurde immer gerinnungsgehemmtes Blut (Citrat, Oxalat) verwendet, dessen Thrombozyten vor und nach der Berührung mit den verschiedenen Oberflächen ausgezählt und in numerische Beziehung gesetzt wurden:

H. WRIGHT ließ Oxalatblut in Glaskugeln, die auf einer Holzcheibe befestigt sind, rotieren. B. ROVATTI saugte Blut durch eine Kapillare, MOOLTEN und VROMAN ließen es durch eine Glaswollschicht laufen und HILLIG und MARX überschichteten Objektträger mit Citratblut

und bestimmten nach genormtem Abspülen die hängengebliebenen Thrombozyten.

Die hier vorliegenden Versuche gründen sich auf die MARX - DERLATH'sche Methode zur vergleichend quantitativen Bestimmung der "dynamischen" Thrombozytenadhäsivität in Kapillarröhren: Citratblut bewegt sich in einer Glaskapillare bei festgesetzter Temperatur und konstantem Versuchswinkel während einer fixierten Durchlaufszeit.

Durch die blutfremde Oberfläche, die die Glaswand darstellt, werden die Thrombozyten gereizt, sie bleiben am Glas hängen und breiten sich aus. Durch jeweils gleiche Belastung kann man Vergleiche zwischen der Adhäsionsfähigkeit der Thrombozyten von verschiedenen Blutproben ziehen.

Diese Arbeit befaßt sich mit der Erprobung einer neuen Oberfläche, an der die Thrombozyten schnellerhängen bleiben. Durch Zaponlack-Überzug ist die Normung der Oberfläche gewährleistet, wodurch die Methode verbessert wird. Mit diesem neuen Zaponlack-Verfahren wird die Abhängigkeit der Thrombozytenadhäsion unter verschiedenen Bedingungen untersucht.

II. VERSUCHSANORDNUNG

1. Meßprinzip

Citratblut bewegt sich entlang einer der Form und der Art nach bestimmten Oberfläche mit einer meßbaren Geschwindigkeit bei einer bestimmten Temperatur. Die Thrombozyten pro cmm werden vor und nach einer gemessenen Versuchszeit phasenkontrastmikroskopisch gezählt. Aus der Differenz der Thrombozytenzahlen errechnet man den prozentualen Anteil der an der Oberfläche haftengebliebenen Blutplättchen.

2. Thrombozytenzählmethode

Das frisch entnommene Venen-Citratblut (Verhältnis 1 ad 5) wird in einer Leukozytenzählpipette bis zur Marke 0,5 aufgezogen und bis zur Marke 11 mit einer 2%igen Novocainlösung verdünnt. 5 Minuten später ist fast bei jedem Blut die Hämolyse erfolgt, wodurch die stabileren Thrombozyten gut auszählen sind. Nach Schütteln der Pipette und Verwerfen der ersten Tropfen wird eine Neubauer-Zählkammer mit diesem Blut-Novocaingemisch gefüllt. Mit dem Phasenkontrastmikroskop zählt man die Thrombozyten in 5 mittleren Quadraten; die errechnete Thrombozytenzahl mit 1200 multipliziert, ergibt die absolute Thrombozytenzahl in einem cmm Blut.

Um den Fehler der Zählmethode abzuschätzen, wurde folgender Versuch gemacht: 6 Kammern beschickten wir mit der Mischung aus ein und derselben Pipette. Als maxi-

maler Fehler der Zählmethode wird die größte Abweichung vom Mittel definiert.

Kammer-Nr.	I	II	III	IV	V	VI
Tz.-Zahl	226	234	223	248	226	250
Abweichung v.Mittel	- 9	- 1	-12	+13	- 9	+15

Kammer-Nr.	I	II	III	IV	V	VI
Tz.-Zahl	132	141	136	148	148	132
Abweichung v.Mittel	- 8	+ 1	- 4	+ 8	+ 8	- 8

Aus beiden Ergebnissen folgt ein maximaler Fehler einer Einzelmessung von $\pm 6 \%$.

3. Versuchsapparatur

In einem 40 cm langen Glasrohr von 4 cm Durchmesser, beidseitig mit durchbohrtem Gummistopfen verschlossen, ist eine Glaskapillare von 50 cm Länge und 1,05 mm Innendurchmesser zentrisch angeordnet. Die Kapillare ragt an beiden Seiten des Glasrohres 2,5 cm über die Gummistopfen hinaus. Der Raum zwischen Kapillare und Glasrohr ist mit Wasser gefüllt, das mittels einer elektrischen Heizung von unten erwärmt wird. In den Wassermantel ist durch den einen Stopfen ein Thermometer eingeführt. Diese einfache Anordnung bedingt einen schnellen Versuchsablauf, da es schwierig ist, die Temperatur länger als ca.5 Minuten auf 1-2 Grad konstant zu halten. Das Glasrohr ist symmetrisch im Mittelpunkt einer Holzdrehscheibe von 40 cm Durchmesser mit einer Schraubklemme befestigt. Die senkrecht aufgestellte

Scheibe ist um ihren Mittelpunkt um einen einstellbaren Winkel (Drehwinkel) schwenkbar. Dieser Winkel wird so eingestellt, daß die Kapillare mit der Horizontalen in den jeweiligen Endlagen den gleichen Winkel (Versuchswinkel) bildet.

4. Versuchsablauf

In die Kapillare wird eine Blutsäule von 10 cm eingeführt, die sich nach Einstellung des Versuchswinkels mit ungefähr gleichbleibender Geschwindigkeit in der Kapillare abwärts bewegt. Hat die Blutsäule den inneren unteren Stopfenrand erreicht, wird die Scheibe an einem Stift um den Drehwinkel geschwenkt, und das Blut läuft nun in entgegengesetzter Richtung mit derselben Geschwindigkeit. Dies wird je nach der Art des Versuches verschieden oft wiederholt. Folgende Meßgrößen werden dabei bestimmt und abermals entsprechend der Versuchsart konstant gehalten oder variiert.

1. Temperatur,
2. Versuchswinkel,
3. Weg, aus der Entfernung der inneren Stopfenränder, multipliziert mit der Zahl der Durchläufe;
5. Zeit, entweder für einen Durchlauf (= Strömungsgeschwindigkeit) oder für eine bestimmte Anzahl von Durchläufen bei festgelegtem Weg.

5. Reinigung der Glas- und der zaponierten Kapillare

Da die Thrombozyten-Adhäsivität von der Oberflächenbeschaffenheit der Kapillarinnenwand abhängig ist, kommt der auf den Versuch sofort folgenden genormten Reinigung eine große Bedeutung zu.

a.) Glaskapillare:

Mit einer Wasserstrahlpumpe wird durch die Kapillare Wasser gezogen, bis sie von Blut ganz frei ist, darauf 20 ccm Alkohol und 20 ccm Äther. Nach der Lufttrocknung von 5 Minuten ist die Kapillare für die nächste Bestimmung fertig.

b.) Zaponierte Kapillare:

Nach zahlreichen Vorversuchen kamen wir zu folgender Säuberungsmethode: Zuerst gründlichste Reinigung mit Wasser (Aceton fällt Eiweiß). 20 ccm Aceton löst den Zaponlack mit den haftenden Thrombozyten auf. - 20 ccm Alkohol. - 3 Minuten trocknen lassen. - Mit der Spritze 0,4 ccm 4%igen Zaponlack einfüllen und durchlaufen lassen. - Noch einmal 10 Minuten Luft durchsaugen.

Daß diese Reinigung ausreichend ist, d.h. daß Aceton den Lack genügend auflöst, zeigt folgender Versuch:

Nach einem Zaponlackversuch wurde die Kapillare nach der üblichen Art gereinigt, die Kapillarwand aber diesmal nicht mit Zaponlack überzogen. Die Klebrigkeit der Thrombozyten auf dieser zaponlackbefreiten Glasoberfläche war genauso groß wie auf einer ganz frischen gleichdimensionierten Glaskapillare.

Zaponlackk.	58 %
gereinigte K.	30 %
Glaskapill.	32 %

III. DIE ABHÄNGIGKEIT DER MESSERGEBNISSE VON VERSCHIEDENEN

VERSUCHSBEDINGUNGEN

1. Einleitende Betrachtungen

Die ersten Versuche wurden nach der Methode MARX-DERLATH ausgeführt: Temperatur (37°C), Versuchswinkel (60°) und Versuchszeit (5 Min.) wurden konstant gehalten. Aus der Anzahl der Durchläufe während der 5 Min. schloß man auf die Viskosität des Blutes. Es wurde bei dieser Versuchsanordnung der Abhängigkeit der Thrombozyten-Adhäsivität von der Geschwindigkeit der Blutsäule und von dem verschieden langen durchlaufenen Weg (entsprechend der Viskosität des Blutes) keine besondere Bedeutung beigemessen.

Bei diesen Versuchen zeigte sich, daß die Thrombozyten-Klebrigkeit innerhalb der von den Autoren angegebenen Normen von den erfahrungsgemäß zu erwartenden Werten abweichen kann. Für Normalfälle war eine Klebrigkeit von 30 - 60 %, für bestimmte hämorrhagische Diathesen unter 30 % angegeben. Bei meinen Untersuchungen fand ich auch bei mehreren völlig gesunden Versuchspersonen eine Thrombozyten-Klebrigkeit zwischen 20 und 30 %.

Weiter zeigte sich, daß infolge der langen Versuchsdauer, die nötig war, um Unterschiede der Haftfähigkeit festzustellen, die zeitbedingten Fehler die relative Genauigkeit der Ergebnisse wesentlich mindern. -

Es schien nach dem oben Gesagten zweckmäßig, nach einer Oberfläche zu suchen, die auf Grund einer größeren Adhäsivität eine kürzere Versuchsdauer ermöglicht und bei der man wegen der höheren Werte eine Abweichung von der Norm nach unten hin besser sehen kann.

Außerdem war es nötig, die Versuchsbedingungen noch einmal genau zu überprüfen, vor allem die Abhängigkeit der Thrombozyten-Klebrigkeit von dem durchlaufenen Weg, der Strömungsgeschwindigkeit, der Temperatur, der Kapillaroberflächenbeschaffenheit und dem Kapillardurchmesser.

Um eine mögliche Abhängigkeit der Klebrigkeit von der Sättigung der Kapillaroberfläche und eventueller Ausgleichsvorgänge in der Blutsäule während des Versuches, die eine ungleichmäßige Verteilung der Thrombozyten zur Folge haben, auszuschließen, wird folgende Überlegung an den Anfang dieser Betrachtung gestellt:

Wird vorausgesetzt, daß während der ganzen Versuchsdauer die jeweils zu einer gewissen Zeit in der Blutsäule verbliebenen Thrombozyten gleichmäßig verteilt sind, ist die Änderung der Thrombozyten-Zahl innerhalb eines kleinen Zeitintervalls den noch in der Blutsäule vorhandenen Thrombozyten proportional. Das bedeutet, daß in einem Diagramm die Abhängigkeit der Thrombozyten-Klebrigkeit von der Versuchszeit dann eine Gerade darstellt, wenn erstere im logarithmischen Maßstab aufgetragen wird..

Abhängigkeit der Thrombozyten-Klebrigkeit von der Versuchszeit bei Glas- und Zaponlackoberfläche:

a. Glas: Konstant: Temperatur 37°C , Versuchswinkel 60°

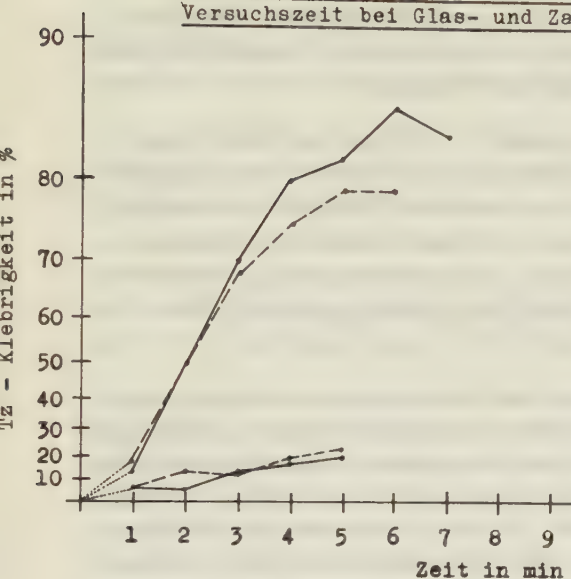
Versuchszeit:	1'	2'	3'	4'	5'	
Klebrigkeit I	7%	14%	13%	20%	24%	
Klebrigkeit II	7%	6%	14%	18%	21%	

b. Zaponlack: konstant: Temperatur 37°C , Vers.Winkel 60°

Versuchszeit:	1'	2'	3'	4'	5'	6'	7'	10'	15'
Klebrigkeit I	14%	50%	70%	80%	82%	86%	84%	95%	99%
Klebrigkeit II	18%	50%	68%	75%	79%	79%			

Die 4 Versuche wurden mit dem Blut von einer Person ausgeführt.

Die Abhängigkeit der Thrombozytenklebrigkeit von der Versuchszeit bei Glas- und Zaponlack-Oberflächen.



Aus den Versuchsergebnissen geht hervor, daß bei Zaponlack bis zu einer Versuchszeit von etwa 3 Minuten diese lineare Abhängigkeit des Logarithmus der haftengebliebenen Prozentzahl der Thrombozyten von der Versuchszeit erfüllt ist. Es sind deshalb Ausgleicherscheinungen und Sättigungsvorgänge an der Kapillarwand bis zu dieser Zeit keine in unsere Versuchsergebnisse eingehende veränderliche Größen.—Die zeitabhängigen Versuche ergaben, daß die Klebrigkeit vom durchlaufenen Weg, also von der Kontakthäufigkeit der Thrombozyten mit der Wand abhängig ist. Je nach der Viscosität legte das Blut bei einer fixierten Durchlaufszeit verschieden weite Wege zurück. Entsprechend der neuen Erkenntnis wird jetzt der Weg konstant gehalten. Da bei 2/3 Min., wie die Kurve zeigt, die Bedingungen am günstigsten sind, wird bei 60° Neigung und 37°C die Zahl der Durchläufe von

normalem Blut während der 2 Minuten bestimmt; das ist ungefähr 30mal = 30×28 (37-9 cm) = 8,4 m. Jedes Blut muß von nun an diese Strecke zurücklegen.

Die Kurven zeigen am Anfang (1 Min.) einen Knick, der wahrscheinlich so zu erklären ist: Sofort nach Beginn des Versuches erfolgt die Benetzung der Kapillaroberfläche, die beim Zaponlack eine Blutvolumenverminderung von ca. 10% zur Folge hat. Die ausgezählten Thrombozyten beziehen sich deshalb auf ein nichtkonstantes Volumen des Blutes.

Daß eine Sättigung der Oberfläche nicht so schnell eintritt, ersieht man aus dem folgenden Versuch: Zuerst wurde die Klebrigkeit eines Blutes unter genormten Bedingungen festgestellt, darauf eine neue Menge dieses Blutes solange laufen gelassen (15 Min.), bis 98% der Thrombozyten adhärirten und das thrombozytenarme Blut wieder ausgeblasen. Ohne vorherige Säuberung der Kapillarröhre füllten wir nun eine neue Blutsäule ein. Die Thrombozyten zeigten die gleiche Klebrigkeit wie vorher.

2. Abhängigkeit der Thrombozyten-Klebrigkeit von der Oberflächenbeschaffenheit und dem Durchmesser der Kapillare

Wie schon erwähnt, war die Thrombozyten-Klebrigkeit des Blutes von gesunden Personen bei der 5 Min.-Glasmethode zu gering, um pathologische niedrigere Werte oder Abnahmen der Klebrigkeit nach Injektion klebrigkeitsmindernder Präparate zu ermitteln. Deshalb suchten wir nach einer Oberfläche, auf der die Thrombozyten schneller und zahlreicher haften bleiben. Zaponlack (= Methylcellulose) entsprach diesen Forderungen. Dieser Lack wird auf Vorschlag von MARX und KÖPPEL auch für Evolutionsstudien

(Metamorphogramm) verwendet. Um einen ganz hauchdünnen Film auf der Kapillarinnenwand zu bekommen, wird der Zaponlack mit Amylium aceticum verdünnt.

Vergleichsreihen mit 20% und 4%iger Zaponlacklösung zeigten keine signifikanten Unterschiede der Klebrigkeit zugunsten einer Konzentration:

Konstant: 37°C, 60°, 5 Min.

20% Z.L.	78%	73%	90%	76%
4% Z.L.	65%	73%	96%	72%

Da für Evolutionsversuche in der Zählkammer die 4%ige Verdünnung am geeignetsten ist, nehmen wir diese aus Gründen der Einheitlichkeit für alle folgenden Bestimmungen.

Oberflächenabhängigkeit:

Konstant: 37°C, 60°, 5 Min.

Zaponlack	70%	60%	85%
Glas	35%	40%	50%
Silikon	14%	20%	23%

Daraus resultiert, daß die Adhäsion an Silikon am geringsten, an Glas besser und am Zaponlack am stärksten ist.

Aus den auf Seite 9 gezeigten Kurven ersieht man sehr gut das Verhältnis der während einer bestimmten Zeit auf Glas und Zaponlack haften gebliebenen Thrombozyten.

Weiter stellt man bei dem Vergleich zwischen Glas und Zaponlack fest, daß bei der geringen Veränderlichkeit der Adhäsion mit der Zeit bei Glas Schwankungen, die mit den Versuchsbedingungen zusammenhängen, ein wesentlich größeres Gewicht haben.

Die unterschiedlich starke Klebrigkeit an differenten Oberflächen liegt an der mehr oder weniger leichten Be-

netzbarkeit der Materialien. Glas und Zaponlack sind schon vom Aspekt her gut benetzbar, Silikon und Paraffin sehr schlecht. Wie Flüssigkeiten können auch die Thrombozyten an glattem Material nicht hängen bleiben.

Die geringe Klebrigkeit der Thrombozyten an Silikon nützt man aus, wenn man der Abnahme der Thrombozyten-Zahl entgegenarbeiten will. Es können nämlich je nach der Glas-adhäsionsneigung, die die Thrombozyten haben, schon allein durch den Kontakt mit dem Glas der Spritze und des Reagenzglases erhebliche Mengen von ihnen verlorengehen. Noch größere Verluste an Thrombozyten erleidet das Blut oft durch längeres Zentrifugieren wegen der häufigen Berührung mit der Wand.

Wir stellten Vergleiche an zwischen der Adhäsionstendenz eines Blutes, das wie üblich mit Glas in Kontakt kam, und demselben Blut, das in optimal silikonierten Spritzen abgenommen wurde.

Ergebnis: Blut, das nur mit silikonierten Oberflächen in Berührung kam, zeigte im 5 Min.-Glasversuch eine geringere Klebrigkeit.

nicht silik.Gefäße	24%	22%	20%
silikonierte "	15%	12%	5%

Wir hielten uns beim Silikonieren an die Angaben von MIESCHER: 1 Vol "Dry-film SC 87" wird in 4 Vol Chloroform gelöst. Die saubere, trockene Glasware wird in die Lösung eingetaucht. Darauf läßt man die Lösung abtropfen, wäscht das Glas mit dest.Wasser und trocknet es dann bei 80°C im Wärmeschrank.

Metallstücke werden in einer 0,5%igen Lösung von Monocote ("Armour") in dest.Wasser 3 Min.lang gekocht. Anschließend werden die Metallteile ohne vorheriges Spülen bei 100°C getrocknet.

Die Behandlung genügt für dreimaligen Gebrauch. Das Glas wird mit dest. Wasser gereinigt. Zur Sterilisation werden die Glasteile in aqua dest. gekocht.

Neben der viel besseren Klebrigkeit sehen wir als einen weiteren Vorteil der Zaponierung die sich dabei ergebende Normung der Oberfläche an. Differenzen in der Glasoberfläche in bezug auf Struktur und chemische Zusammensetzung können auf diese Weise ausgeglichen werden. Wichtig für genaues Arbeiten ist natürlich die genormte Säuberung und Beschickung der Kapillarröhre mit Zaponlack. Außerdem bietet durch die viel geringere Agglomerationstendenz der Thrombozyten auf Zaponlack gegenüber Glas diese Methode einen nicht unbedeutenden Vorteil. Viele Glasversuche scheiterten an den unauszählbaren Thrombozyten-Haufen, die um so häufiger und größer auftraten, je länger die Versuchsdauer und damit der Weg in der Glaskapillare war. Der Agglomerationsreiz scheint bei Glas größer als bei Zaponlack zu sein, oder die Thrombozyten kommen, weil sie schneller hängen bleiben, weniger zur Agglomerationsbildung.

So war es möglich, bei Zaponlack die Versuchszeit solange auszudehnen, bis nahezu sämtliche Thrombozyten eines Blutes hängen geblieben waren, das Blut also fast thrombozytenfrei war. Da nach HARTERT die Thrombusfestigkeit weitgehend von der Thrombozytenzahl abhängt, müßte diese nach dem Durchlauf viel geringer sein. Wir ließen, weil man für das Thrombelastogramm 0,3 ccm Blut benötigt, vier Blutmengen hintereinander durchlaufen.

Citratblut:	vorher:	nachher:
	r - 6'	r - 3'
	k ₁ - 3'	k ₁ - 8'
	<u>me -44</u>	<u>me -25</u>

Zu beachten ist, daß die Thrombozyten-Klebrigkeit vom Kapillardurchmesser abhängig ist. Die Anzahl der kle-

enden Thrombozyten ist proportional dem Verhältnis der Oberfläche zum Gesamtvolumen. Je kleiner der Kapillardurchmesser, desto mehr Thrombozyten bleiben hängen. Unterscheidet sich also ein 1 mm großer Durchmesser um 0,1 mm von einer anderen, so ist ein Unterschied der Klebrigkeit von 10% zu erwarten. Daraus ist ersichtlich, wie notwendig die Konstanthaltung des Kapillardurchmessers für vergleichbare Ergebnisse ist.

Zu diesen Überlegungen veranlaßte ein Zeit-Versuch, bei dem sich 2 Kurven aus den jeweils ein Meßergebnis überspringenden Werten bildeten. Sie entstanden dadurch, daß zwei verschiedene Kapillaren im Gebrauch waren. Von nun an wurden zwei Kapillaren, die von einer Röhre stammten, verwendet; infolgedessen waren Durchmesser und Oberflächenbeschaffenheit gleich.

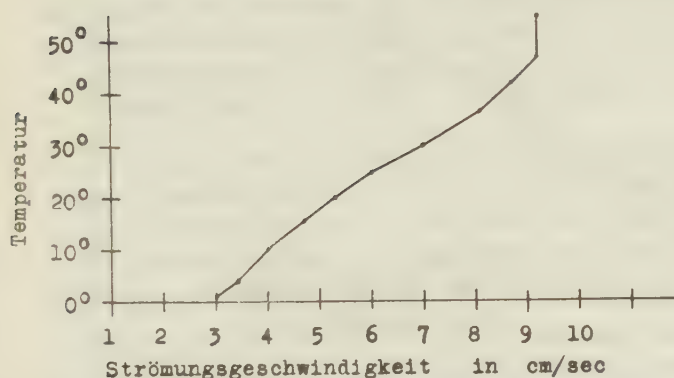
Die vorher besprochenen geringen Klebrigkeitswerte bei der Glas-Methode können auch auf dem größeren Durchmesser beruhen, die die jetzige im Gebrauch befindliche Kapillare im Vergleich zur früheren haben kann.

3. Abhängigkeit der Thrombozyten-Klebrigkeit von der Temperatur

Nach dem Gesetz der Viskosität, hängt diese von der Temperatur ab, und zwar nimmt sie mit steigender Temperatur ab, mit fallender zu. Wie die Viskosität des Blutes sich mit der Temperatur ändert, zeigt deutlich die folgende Kurve.

Konst. Vers.Winkel 60, Weg 28 cm
Veränderl. Temperatur

Die Abhängigkeit der Citratblutviscosität
von der Temperatur



Da nun mit der verschiedenen Viscosität bei verschiedenen Temperaturen der durchlaufene Weg und die Strömungsgeschwindigkeit bei konstantem Versuchswinkel und fixierter Versuchszeit sich jeweils ändert und dadurch die Thrombozyten-Klebrigkeit beeinflusst wird, mußten sowohl Weg wie Strömungsgeschwindigkeit gleich gehalten werden, um eine genügende Aussage über die Temperaturabhängigkeit machen zu können. Die Laufgeschwindigkeit wird durch Änderung des Versuchswinkels festgehalten. — Unterschied der Klebrigkeit bei Körpertemperatur 37°C und Zimmertemperatur:

37°C	53%	40%	52%	50%
22°C	32%	20%	32%	36%

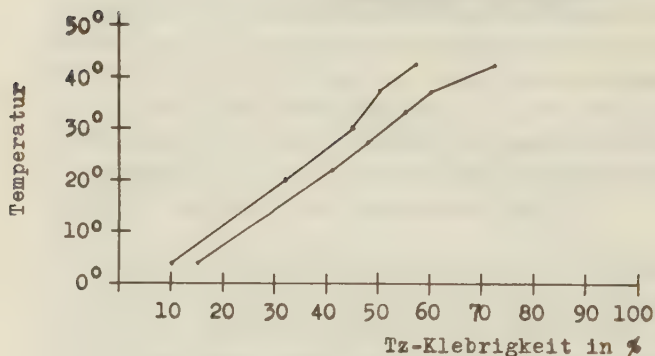
1. Versuch:

Temperatur	4°C	20°C	30°C	37°C	42°C
Klebrigkeit	10%	32%	45%	50%	57%

2. Versuch:

Temperatur	4°C	22°C	37°C	42°C
Klebrigkeit	15%	41%	60%	72%

Die Abhängigkeit der Thrombozytenklebrigkeit von der Bluttemperatur.



An den Versuchsergebnissen erkennt man die Notwendigkeit der Konstanthaltung der Temperatur.

Die Thrombozyten-Adhäsion ist stark temperaturabhängig, bei Erhöhung Zunahme.

Auf die klinische Praxis übertragen, würde aus der Kurve folgen, daß bei niederen Temperaturen, bei Unterkühlung Blutungszustände und Blutstillungsschwierigkeiten, bei erhöhter Temperatur größere Neigung zu Thrombosen bestehen.

Wenn man Adhäsion und Agglomeration als Ausdruck der Haftfähigkeit gleichsetzt, findet man in der Feststellung von ØLLGARD, der eine erhöhte Agglutinationsbereitschaft der Thrombozyten bei Fieber fand, eine Bestätigung dieser Hypothese. Ebenso sieht man nach JÜRGENS und BRAUN-STEINER eine Erhöhung der Agglomeration bei Infektionen.

4. Abhängigkeit der Thrombozyten-Klebrigkeit von der Blutströmungsgeschwindigkeit

Je nach der Viskosität des Blutes ist die Strömungsgeschwindigkeit bei einem festgelegten Winkel verschieden.

Diese Tatsache regte dazu an, die Adhäsivität der Thrombozyten bei Änderung der Strömungsgeschwindigkeit zu untersuchen, was in gewissen Grenzen durch Verstellen des Versuchswinkels zu erreichen ist. Jedes Blut hat seinen eigenen kleinsten Winkel, bei dem es noch spontan läuft.

Konstant blieb die Temperatur (37°) und der Weg (30mal), die Geschwindigkeit für einen Durchlauf wurde variiert. Diese wurde nach dem ersten Durchlauf bestimmt, weil die Blutsäule anfangs viel langsamer läuft als die nächsten Male, wenn die Oberfläche benetzt ist.

Die Ergebnisse zeigten, daß bei größerer Geschwindigkeit die Anzahl der haftengebliebenen Thrombozyten kleiner ist und umgekehrt bei langsamerem Lauf größer. Daraus schloß ich, daß die Geschwindigkeit ebenso wie der Weg konstant sein muß, um vergleichbare Meßwerte zu erlangen. Technisch ist dies ein schwer lösbares Problem. Ich entwickelte folgende Methode, die für Routineversuche allerdings zu mangelhaft ist, für Übungsversuche aber wohl ausreicht:

Normales Blut braucht bei einem Versuchswinkel von 60° ungefähr 4 Sekunden für einen Durchlauf, die Blutsäule hat also eine Geschwindigkeit von $\text{Weg} : \text{Zeit} = 28 \text{ cm} : 4 \text{ sec} = 7 \text{ cm/sec}$. Jedes Blut wurde auf diese Geschwindigkeit so eingestellt:

Zuerst Feststellung, wie lange die Blutsäule bei 60° für einen Durchlauf braucht. Je nachdem sie länger oder kürzer als 4 sec. lief, mußte der Drehwinkel vergrößert oder verkleinert werden. Nach einiger Übung hatte ich spätestens nach 4 Durchläufen die Zeit auf 4 sec eingestellt.

Später stellte sich heraus, daß bei einer sehr großen Geschwindigkeitsdifferenz ($7 \text{ cm/sec} - 2,3 \text{ cm/sec}$) ein evidenter Unterschied in der Klebrigkeit ist.

const: Temp. 37°C , Weg: $30 \times = 8,4 \text{ m}$

Winkel 30° : 2,3 cm/sec	84%	77%	84%	75%	72%	82%
Winkel 60° : 7 cm/sec	57%	47%	61%	56%	50%	47%

Aber bei geringen Änderungen der Geschwindigkeit ist die Schwankungsbreite der Methode zu groß, um die eventuell unterschiedlichen Werte der Klebrigkeit erfassen zu können.

Winkel	90°	75°	60°	45°	30°
Geschw. cm/sec	11,6	10,4	8,2	6,5	3,5
Klebrigk.	55%	62%	50%	59%	72%

Darum war es zwar kein Fehler, bei den Patientenversuchen die Strömungsgeschwindigkeit konstant zu halten, im Grunde genommen ist es aber bei den relativ geringen Unterschieden der Viscosität und damit auch der Geschwindigkeit der verschiedenen Blutproben nicht notwendig, da die geringen Differenzen doch nicht erfaßbar sind.

Wieweit die Neigung der Kapillare einen Einfluß auf die Klebrigkeit hat, und dieser neue mögliche Faktor bei den Geschwindigkeitsversuchen in die Meßwerte eingeht, kann noch nicht beurteilt werden. Auffallend war, daß mehrmals bei einem Versuchswinkel von 90° die Prozentzahl der klebenden Thrombozyten viel geringer war als bei 75° , obwohl der Unterschied in der Laufgeschwindigkeit sehr gering war (11,6 und 10,4 cm/sec).

90°	40%	43%
75°	67%	70%

Bei einem einmaligen Durchlauf durch eine 1,50 m lange zaponierte Glaskapillare blieben bei einer Neigung von 90° und einer Geschwindigkeit von 3,1 cm/sec überhaupt

keine Thrombozyten hängen, bei 30° und 0,2 cm/sec Geschwindigkeit 70%. Um eine exakte Aussage über die Strömungsgeschwindigkeitsabhängigkeit machen zu können, müßte der Winkel konstant gehalten und die Geschwindigkeit durch Druck auf die Blutsäule variiert werden.

Trotz der möglichen Neigungsabhängigkeit kann man doch sagen, daß die Thrombozyten-Adhäsivität von der Geschwindigkeit abhängt, mit der sich das Blut in der Kapillare bewegt. Übersetzt auf die Verhältnisse im Organismus ist es somit möglich, die bisher nur angenommene Abhängigkeit der Thrombogenese von der Kreislaufaktivität zu belegen. Ebenso wie die Haftfähigkeit an der Kapillarwand bei langsamerem Fluß bedeutend erhöht war, konnte auch bei einigen Blutproben verstärkte Agglomerations-tendenz beobachtet werden. Je langsamer das Blut dahinfließt, umso intensiver können die Beziehungen zwischen Blut und Wand sich gestalten, analog zwischen Blut und Endothel. Den Thrombozyten wird so leicht die Möglichkeit zur Zusammenballung untereinander und zur Adhärenz an der Wand gegeben.

5. Die Abhängigkeit der Thrombozyten-Klebrigkeit von den übrigen Blutkörperchen

Auf Grund zahlreicher Versuche kann gesagt werden, daß bei unserer Adhäsionsbestimmungsmethode mit Glas- und Zaponlackoberfläche die Thrombozyten des sedimentierten und zentrifugierten Citratplasmas ebenso wie gewaschene Thrombozyten praktisch keine Adhäsionstendenz zeigen.

Im TEG ist normal breit bei Plasmaproben. Das ist verständlich, da weder Zahl noch Qualität der Thrombozyten verändert ist. Wenn man Plasma und Erythrocyten wieder mischt, bleiben genau soviel Thrombozyten hängen im Adhäsionstest nach MARX-DERLATH wie vom Ausgangsblut.

Da die Viscosität des Blutes außer von der Temperatur von den Blutzellen abhängt, ist die des Plasmas bedeutend kleiner. Man könnte die fehlende Adhäsion auf die große Strömungsgeschwindigkeit beziehen. Die Versuche zeigten aber, daß bei geringem Versuchswinkel, also kleiner Geschwindigkeit, auch keine Plättchen hängen bleiben.

Es lag nahe, die anderen Blutzellen für die Klebrigkeit der Thrombozyten mitverantwortlich zu machen.

Zunächst stellten wir verschiedene Hämatokritwerte in vitro künstlich her:

Trennung des Plasmas von den Erythrozyten durch Zentrifugieren. Gleichen Mengen von Plasma (1 ccm) wurden dann verschiedene Mengen von Erythrozyten wieder zugesetzt. Zur genauen Bestimmung des Verhältnisses von Plasma zu Erythrozyten legten wir den Hämatokritwert fest.

Konst.: 37°C, Weg (30mal), Geschwindigkeit

Veränderl.: Hämatokrit

1. Versuch:

Hämatokrit	6	22	32	41
Klebrigkeit	15%	35%	50%	60%

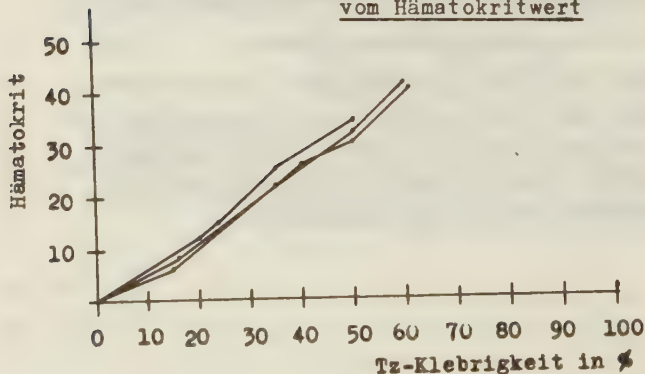
2. Versuch:

Hämatokrit	12	14	25	34
Klebrigkeit	20%	23%	35%	50%

3. Versuch:

Hämatokrit	8	26	30	40
Klebrigkeit	16%	40%	50%	61%

Die Abhängigkeit der Thrombozytenklebrigkeit vom Hämatokritwert



Ergebnis: Mit Zunahme der Erythrozyten, also mit steigendem Hämatokritwert, nimmt die Klebrigkeit der Thrombozyten bei unserer Methode zu.

Nun mußte noch festgestellt werden, ob nur die Erythrozyten oder auch die Leukozyten für das Hängenbleiben der Thrombozyten bei unserer Methode eine Rolle spielen und im erythrozytenfreien Milieu, dem Plasma, deren Stelle vertreten können:

Durch Sedimentation der Erythrozyten hebt sich das Plasma ab; bei Leukämieblut liegt auf den Erythrozyten eine dicke Schicht Leukozyten. Vorsichtig wurde Plasma und Leukozyten abpipettiert und miteinander gut vermischt.

Dieses Plasma zeigte tatsächlich eine gewisse Klebrigkeit. Die Thrombozyten eines myeloischen Leukämieblutes (180.000 L) adhärirten zu 48%, die des Plasmas zu 35%.

Eine lymphatische Leukämie klebte zu 30% + 22%.

Dieses erstaunliche Abhängigkeitsverhältnis zwischen der Thrombozyten-Klebrigkeit und anderen Blutkörperchen bei unserer Methode, läßt die Frage entstehen, wie weit die Klebrigkeit überhaupt eine selbständige Funktion der Plättchen darstellt. Auf jeden Fall zeigt sich unter den von uns gewählten Versuchsbedingungen diese Eigenschaft nur in Anwesenheit von anderen Zellen.

Auf Grund dieser Ergebnisse lassen sich manche klinische Erscheinungen erklären. Bekannt ist, daß bei der Polycythämie multiple Thrombenbildung mit Infarzierungen zum Krankheitsbild gehören.

Eine Paramyeloblastenleukämie (20.000), kombiniert mit einer Thrombopenie (90.000), hatte mit der neuen Methode die erstaunlich hohe Adhäsivität von 72%.

Außerdem treten bei Anämien oft Thrombosen auf. Als Erklärung für das Entstehen geben KASINSKY und YAGI an, daß eine Anämie auf die Sauerstoffversorgung der Gefäßwand dieselbe Wirkung hat wie Stase und so als begünstigendes Moment wirkt. Die geringe Klebrigkeit bei Anämien kann vielleicht einen gewissen Schutz darstellen.

IV. KLINISCHE ANWENDUNG DER METHODE

1. Veränderung der übernommenen Methode durch Zaponierung der Kapillarröhre

An der Versuchsanordnung wurde zunächst nichts geändert. Temperatur 37°C , Versuchswinkel 60° , und Durchlaufszeit 5 Min. wurden konstant gehalten. Neu war nur, die Kapillarwand mit einem 4%igen Zaponlackfilm zu überziehen. Um die Schwankungsbreite der Zaponlack-Methode zu erfassen, ließen wir ein und dasselbe Blut dreimal hintereinander nach jeweiliger Reinigung durchlaufen.

Versuch 1)

1. Durchl.	75 %	} $\pm 3\%$
2. Durchl.	80%	
3. Durchl.	74%	

Versuch 2)

1. Durchl.	83 %	} $\pm 5\%$
2. Durchl.	93 %	
3. Durchl.	85%	

Aus der Abweichung vom mittleren Adhäsivitätswert ergibt sich hierbei eine Schwankung von $\pm 5\%$.

Die tägliche individuelle Schwankung wurde ermittelt, indem 4 Tage hintereinander das gleiche Blut untersucht wurde. Die Klebrigkeit zeigte eine erstaunliche Übereinstimmung.

1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag
63%	64%	60%	65%

Nach diesen Vorversuchen fingen wir an, den Durchschnittswert der Thrombozyten-Klebrigkeit bei "Normalen" zu suchen. Dieser betrug bei Gesunden wie bei pathologischen Versuchspersonen zwischen 50 - 100 %. Die Belastung der Thrombozyten durch den Zaponlack und die lange Versuchsdauer scheint so stark zu sein, daß ein großer Teil der Blutplättchen jedes Blutes zum Haften kommt. Daß keine

Unterschiede in der Klebrigkeit zwischen normalen und gewissen pathologischen Zuständen offenkundig werden, kann auch an der großen Streuung, wie die Kurve nach 3 Min.Versuchsdauer zeigt, liegen. Da diese Zaponlackmethode mit den üblichen Bedingungen zum Diagnostizieren von Adhäsionsanomalien nicht geeignet war, mußte die Methode I überprüft werden.

2. Wir kamen dabei zu folgender Versuchsanordnung (Zaponlackmethode II)

- 1) Das Kapillarlumen ist mit einem Zaponlackfilm überzogen.
- 2) Der Weg, den das Blut zurückzulegen hat, ist konstant.
30mal hin- und herkippen/ $30 \times 28 = 8,4 \text{ m.}$
- 3) Die Temperatur ist konstant: 37°C.
4. Die Strömungsgeschwindigkeit wird gleichgehalten.

Unter diesen Versuchsbedingungen konnten Normalwerte zwischen 40 und 70% ermittelt werden, Klebrigkeit unter 35% sahen wir für pathologisch an (30 Normalpersonen). Ferner wurden 33 Patienten mit verschiedenen Erkrankungen hinsichtlich Thrombozytenadhäsion mittels der Zaponlackmethode (II) untersucht.

a. Normalfälle

1. 241.000	59 %	11. 204.000	47 %
2. 244.000	70 %	12. 205.000	69 %
3. 174.000	57 %	13. 195.000	46 %
4. 228.000	53 %	14. 242.000	60 %
5. 178.000	61 %	15. 232.000	58 %
6. 205.000	50 %	16. 254.000	50 %
7. 230.000	52 %	17. 170.000	43 %
8. 201.000	44 %	18. 190.000	63 %
9. 217.000	50 %	19. 205.000	54 %
10. 154.000	43 %	20. 243.000	53 %

21.	162.000	67 %	26.	231.000	74 %
22.	168.000	60 %	27.	186.000	54 %
23.	164.000	59 %	28.	297.000	63 %
24.	172.000	52 %	29.	188.000	66 %
25.	182.000	61 %	30.	180.000	58 %

b. Morbi varii mit Normalbefunden der Adhäsion

Hämophilie A	128.000	41 %
Hämophilie B	231.000	46 %
	162.000	46 %
	228.000	51 %
Plasmo- Thrombopathie	225.000	59 %
Thrombose und Embolie	204.000	62 %
	229.000	60 %
	235.000	59 %
Sintrom-Ther.	210.000	70 %
	151.000	50 %
Superindandion- Therapie	277.000	61 %
Diaderan-Therapie	196.000	58 %
Leberschäden	202.000	62 %
	193.000	51 %
Diabetes mellitus	228.000	60 %
	192.000	50 %
Leukämien	20.000 Paramyelo- blasten	90.000
	180.000 Lymphocyten	265.000
		48 %
Blutungen verschiedener Art (nicht sicher klassifiziert)		

Verschiedene Krankheiten

Hyperthyreose	297.000	45 %
vor 1 Jahr		
Splenektomie	186.000	44 %
operierte Pulmonal-		
stenose	243.000	56 %
Polycythämie (Thioteba-		
Dauertherapie)	220.000	57 %
Polyarthrititis		
(Camoquin-Ther.)	198.000	37 %
Hypertonie	145.000	50 %

c. Fälle mit verminderter Thrombozyten-Adhäsion

I.Le: Thrombasthenie Glanzmann-Naegeli
geringfügig verlängerte Prothrombinzeit

Glas: 0-8 %

Z.L.: 14%, 16%, 20 % 160.000 19 % (M.W.)

Da. Hämophilie B

Hypertonie, etwas verlängerte
Prothrombinzeit, me im TEG zu schmal

Glas: 5 %

Z.L.: 24 %, 31 %, 36 % 176.000 30 % (M.W.)

Ull. Nasenbluten, Hämatemesis, Zahnfleisch-
bluten, Blutungszeit 5'37'', Nathv-
venenblutungszeit (Lee-White) 12',
nicht ganz geklärt 196.000 24 %

Schil. Colitis ulcerosa, chron.Darmbluten
unter Volon und ACTH-Therapie 152.000 29 %

Ba. konstitutionelle Epistaxis

Glas: 10 %

Z.L.: 27 %, 20 %, 27 % 262.000 25 % (M.W.)

Es fanden sich bei 3 Patienten reproduzierbar bei
vier Untersuchungen niedrige Werte der Thrombocyten-
adhäsion, ferner bei 2 Patienten bei bisher nur je-
weils einer Untersuchung.

V. BEEINFLUSSUNG DER THROMBOZYTEN-ADHÄSIVITÄT DURCH EINZELNE MEDIKAMENTE IM KANINCHENTEST

Um eine qualitative Veränderung der Blutplättchen, nämlich eine Änderung der Haftfähigkeit an fremden Oberflächen beurteilen zu können, müssen den eigentlichen Versuchen erst folgende Untersuchungen vorangehen: Es muß festgestellt werden, ob nicht schon allein durch die Blutentnahme oder durch die Injektion von Flüssigkeit eine Änderung der Klebrigkeit entsteht.

Sämtliche Versuche wurden mit Citratblut (1 Teil Citrat 3,8%ig ad 5,0 mit Blut aufgezogen) und außer den extra angeführten mit dem 5 Min.-Glastest ausgeführt.

1) Bei den L e e r v e r s u c h e n , d.h.bei zwei aufeinanderfolgenden Blutentnahmen, war die Klebrigkeit gleich, wenn man die Schwankung der Methode mit einrechnet.

Ausgangswert:	31%	27%	40%	45%
nach 4 Min.:	44%	25%	36%	40%

2) Die K o c h s a l z v e r s u c h e zeigten eine geringe Zunahme der Adhäsionsneigung. Es wurden 0,5 ccm NaCl in die Ohrvene gespritzt, vor und 4 Min.nach der Injektion dann die Klebrigkeit geprüft.

Ausgangswert:	17%	27%	23%	30%
nach 4 Min.:	22%	35%	37%	28%

Nachdem wir festgestellt hatten, daß keine wesentlichen Unterschiede in der Klebrigkeit durch Blutverlust und Injektion von Flüssigkeit bestehen, konnte an die eigentlichen Versuche gegangen werden.

1. Panthesin und Novocain

Von verschiedenen Autoren werden gute Erfolge bei Thrombosen durch Behandlung mit Novocain und seinen Derivaten beschrieben. Nach RAPPERT soll für das Zustandekommen thromboembolischer Komplikationen das vegetative Nervensystem eine entscheidende Rolle spielen, während die Veränderung an den Gefäßen und im Gerinnungssystem sekundärer Natur seien. Novocain, Procain und Panthesin sollen die zentrale Regulationsstörung günstig beeinflussen.

Wie diese neuen Thrombosemittel auf die Haftfähigkeit der Thrombozyten wirken, schien uns interessant und wichtig zu untersuchen.

1.) Panthesin-Hyöergin

n-Diäthylleucinolester der p-Aminobenzoesäure

a.) Alte Glasmethode: 37°C, 60°, 5 Min.

1,75 mg = 0,035 ccm PH ad 0,5 ccm NaCl

A.W.	28%	33%	47%
3 Min.	22%	22%	15%

1,5 mg = 0,07 ccm PH ad 0,5 ccm NaCl

A.W.	41 %
3'	12 %

5 mg = 0,1 ccm PH ad 0,5 ccm NaCl

A.W.	35%	45%	25%
3'	22%	30%	20%

10 mg = 0,2 ccm PH ad 0,5 ccm NaCl

A.W.	25%	35%	21%	28%	27%
3'	0%	7%	0%	0%	0%

15 mg = 0,3 ccm PH ad 0,7 ccm NaCl

A.W.	79%	62%	35%
3'	42%	43%	10%

25 mg = 0,5 ccm PH ad 1 ccm NaCl

A.W.	64 %
3'	14%

b.) Zaponlackmethode II: 37°C, 60°, 30 x = 8,4 m

10 mg PH

A.W.	39%	33%
3'	26%	10%

15 mg PH

A.W.	34%	30%	47%	45%
3'	9%	20%	27%	30%

20 mg PH zu schnell injiziert, töteten ein Kaninchen.

Die therapeutische Dosis beträgt beim Menschen 1 Ampulle Panthesin-Hydergin = 200 mg Panthesin + 0,3 mg Hydergin. Pro kg treffen ungefähr 3 mg. Auf das Kaninchen bezogen, sind das bei einem Durchschnittsgewicht von 3-4 kg 10 mg. Diese Menge setzte die Klebrigkeit bedeutend herab, wie Versuche nach der alten wie nach der neuen Methode eindeutig zeigten.

Im Thrombelastogramm sieht man nach PH Injektion keinen Effekt (Citratblut).

ante	r - 8'	post	r - 7'
	k ₁ - 6'		k ₁ - 5'
	me-66		me-67

2.) Novocain

0,5 ccm der 2%igen Novocainlösung entsprechen 10 mg PH. Diese Menge (10 mg) hatte keine Wirkung.

A.W.	36%	43%
3'	38%	40%

20 mg Novocain verminderte stark die Klebrigkeit.

A.W.	41%	45%
3'	10%	10%

30 mg Novocain setzte die Adhäsivität auf 0 herab.

Panthesin wirkt also etwa 3mal so stark wie Novocain.

A.W.	38%	27%	30%
3'	0%	0%	0%

2. Eleparon (Elheparin)

Heparine und Heparinoide erhöhen in vitro die Agglomerationstendenz der Thrombozyten. (Es ist noch nicht geklärt, ob nicht die Ausfällungen, die durch die Verbindung Novocain-Heparin entstehen, die Ursache der Thrombozyten-Zusammenballung sind.) Wegen dieser Zusammenballung kann man eine Wirkung auf die Klebrigkeit sehr schwer feststellen, zumal nach dem Laufen durch unsere Kapillare durch den langen Kontakt mit der Wand die Thrombozyten-Haufen noch größer und zahlreicher und damit unauszählbar werden.

Nach der Injektion von 35 mg Eleparon (= 10 mg/kg) sahen wir vor dem Durchlauf sehr viele kleine (2er und 3er) Agglomerate, nachher mehrere größere (10- und 15er).

Durch Vorspritzen von P a n t h e s i n konnte die Agglomeration nicht aufgehoben werden. Vor dem Versuch sind zwar fast keine Agglomerate mehr zu beobachten, nachher aber mittelgroße.

2 mg PH + 35 mg Elheparin

vor dem Versuch

vereinzel 2er Aggl.

nach dem Versuch

mittelgr. 10/15 Aggl.

5 mg PH + 35 mg Elheparin

vorher

vereinzelt 2/3 Aggl.

nachher

mittelgr. und große Aggl.

10 mg PH + 35 mg Elheparin

vorher

vereinzelt 2er Aggl.

nachher

mittelgr. Aggl.

Ebenso traten nach Vorspritzen von M g - D i a s p o r a l nach dem Versuch größere Aggl. auf.

3. Hibernon

(p-Brombenzyl- -pyridyl-dimethylamino-äthylamin-hydrochlorid)

ein synthetisches Antihistaminikum, interessierte im Rahmen systematischer Untersuchung über die Beeinflussbarkeit der Thrombozytenevolution, Es schien daher interessant, seine Wirkung auf die Adhäsionstendenz der Thrombozyten zu untersuchen.

<u>Leerwert</u>	<u>35%</u>	<u>45%</u>
15 mg Hibernon	38%	41%

Hibernon kombiniert mit Panthesin, um eventuell eine additive Wirkung zu erzielen, zeigte ebenso keinen Effekt.

<u>Leerwert</u>	<u>45 %</u>
5 mg PH + 5 mg Hib.	42 %

Durch Vorlegen einer Hibernon-Citratlösung in der Spritze zeigten die Thrombozyten eher eine Zunahme als Abschwächung der Haftfähigkeit.

<u>Leerwert</u>	<u>56%</u>
<u>5 mg % Hib-Citr.-Lösg.</u>	<u>75%</u>
10 mg % " " "	65%

VI. ZUSAMMENFASSUNG

1. Die dynamische Thrombozyten-Adhäsivitätsbestimmungsmethode nach MARX - DERLATH konnte durch Normung der Oberfläche mittels Zaponlackfilm verbessert werden.
2. Mit dieser neuen Methode wurde eine Abhängigkeit der Thrombozyten-Klebrigkeit von Temperatur, Versuchszeit, Strömungsgeschwindigkeit des Blutes und dem Blutzellmilieu festgestellt
3. Bei genormter Oberfläche, bei konstanter Temperatur, bei gleichem Versuchsweg und gleicher Blutströmungsgeschwindigkeit ergaben sich Unterschiede der Klebrigkeit bei einzelnen Blutkrankheiten.
4. Nach i.v.-Injektion von Panthesin und Novocain in bestimmten Dosen wurde beim Kaninchen eine Abschwächung der Thrombozyten-Haftfähigkeit beobachtet.

G l i e d e r u n g

	Seite
I. EINLEITUNG	1
II. VERSUCHSANORDNUNG.	3
1. Meßprinzip.	3
2. Thrombozyten-Zählmethode.	3
3. Versuchsapparatur	4
4. Versuchsablauf.	5
5. Reinigung der Kapillare	5
III. DIE ABHÄNGIGKEIT DER MESSERGEBNISSE VON VERSCHIEDENEN VERSUCHSBEDINGUNGEN	7
1. Einleitende Betrachtungen	7
2. Die Abhängigkeit der Thrombozyten-Klebrigkeit von der Oberflächenbeschaffenheit und dem Durchmesser der Kapillare	10
3. Die Abhängigkeit der Thrombozyten-Klebrigkeit von der Temperatur.	14
4. Die Abhängigkeit der Thrombozyten-Klebrigkeit von der Blutströmungsgeschwindigkeit.	16
5. Die Abhängigkeit der Thrombozyten-Klebrigkeit von den anderen Blutkörperchen.	19
IV. KLINISCHE ANWENDUNG DER METHODE	22
1. Änderung der 5 Min.-Glasmethode durch Zaponieren der Kapillare.	22
2. Neue Zaponlackmethode mit geänderten Versuchskonstanten.	23
a. Normalfälle	23
b. Morbi varii mit Normalbefunden der Adhäsion	24
c. Fälle mit verminderter Thrombozyten-Adhäsion	25
V. BEEINFLUSSUNG DER THROMBOZYTEN-Adhäsivität DURCH MEDIKAMENTE IM KANINCHENTEST	26
1. Panthesin und Novocain.	27
2. Eleparon.	29
3. Hibernon.	30
VI. ZUSAMMENFASSUNG.	31

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

- JURGENS, R., Die Blutplättchen und ihre Bedeutung für die Blutungsneigung und Thrombusbildung,
DMW 41, 1265 (1952)
- JURGENS, R., und Zur Pathogenese der Thrombose,
BRAUNSTEINER, H., Schweiz.med.Wschr.80, 1388 (1950)
- MARX, R., Hämostaseologie, Habil.Schrift,
München 1953 .
- MARX, R., und Über eine Methode zur vergleichend
DERLATH, S., quantitativen Bestimmung der Thrombo-
zytenadhäsivität an blutfremden Ober-
flächen unter gleichzeitiger Erfassung
der relativen Blutviskosität,
Blut, 3.Bd., 247 (1957)
- MIESCHER , P., und Die Immunopathologie in Klinik und
VORLAENDER, K.O., Forschung,
Georg Thieme-verlag, Stuttgart 1957
- PROSCHER, H., Prophylaxe und Therapie der Thrombose
durch intravenöse Novocainanwendung,
Zbl.Chir. 79, 1999 (1954)

L e b e n s l a u f

Ich, Ellen Astrid Irmentraut H u b r i c h wurde am 21.11.1934 in Berlin-Steglitz als Tochter des Verlagsbuchhändlers Dr.Alfred Hubrich und seiner Ehefrau Hildegard, geb. Müller, geboren. Von 1941 - 1946 besuchte ich die Volksschulen in Berlin-Steglitz, Knispel, Kreis Leobschütz O/S., Hopfgarten/Tirol und Edling, Kreis Wasserburg, von 1946 - 1953 das Realgymnasium für Mädchen in Rosenheim. Vom Wintersemester 1953/54 ab studierte ich Zahnheilkunde an der Universität München und bestand das Staatsexamen im Dezember 1957.

